

AP20 Rec'd PCT/PTO 01 AUG 2006

PROCEDE DE PREPARATION D'UN COMPOSE FLUOROAROMATIQUE A
PARTIR D'UN COMPOSE AMINOAROMATIQUE.

5 La présente invention a pour objet un procédé de préparation de composés aromatiques fluorés à partir d'amines correspondantes par remplacement du groupe amino par un atome de fluor.

10 Les composés aromatiques bromés ou chlorés sont obtenus facilement par halogénéation électrophile avec le brome ou le chlore moléculaire mais les composés fluoroaromatiques sont, quant à eux, beaucoup plus rarement synthétisés directement par fluoration avec le fluor ; cette réaction étant difficile à contrôler.

Deux méthodes d'introduction du fluor ont été développées.

15 La première consiste à substituer un atome d'halogène par un fluorure au moyen du procédé d'échange d'halogènes chlore par fluor [B. Langlois, L. Gilbert et G. Forat, *Ind. Chem. Libr.*, 1996, 8, 244]. Cet échange convient bien aux substrats chlorés (ou bromés) pour lesquels des groupements électro-attracteurs sont situés en ortho et/ou en para de l'halogène. De plus, des groupes tels que
20 NO₂ peuvent être déplacés (fluorodénitration).

La seconde méthode consiste à remplacer un groupe diazonium N₂⁺ par un fluor. Elle s'effectue généralement en deux étapes : une réaction de diazotation suivie d'une fluoro-dédiazotation.

25 Ainsi, une aniline peut être diazotée avec du nitrite de sodium dans l'acide fluorhydrique anhydre et le fluorure d'arènediazonium ainsi obtenu subit une décomposition thermique en fluoroaromatique. Cette réaction, est utilisée pour les fluoroaromatiques simples (fluorobenzène, 3-fluorotoluène) [N. Ishikawa, *Petrotech*, 1987, 10, 543]. Cet enchaînement réactionnel présente l'inconvénient de ne pas être adapté pour des amino-arènes possédant des groupes
30 chimiquement fragiles (nitrile, cétone...) et nécessite un appareillage spécifique. Pour minimiser la formation des goudrons, il a été préconisé par N. Yoneda, [*Tetrahedron*, 1991, 47, 5329] d'ajouter des bases à l'acide fluorhydrique mais, généralement, la productivité est plus faible que dans l'acide fluorhydrique seul.

35 Cette voie employant l'acide fluorhydrique, nécessite un équipement spécial et est d'une application restreinte car elle n'est adaptée qu'aux substrats ne possédant pas de groupements chimiquement fragiles aux conditions acides.

Une autre méthode de diazotation, plus ancienne consiste à effectuer la diazotation de l'aminoarène en milieu aqueux avec l'acide chlorhydrique et le nitrite de sodium. Le chlorure d'arènediazonium formé est soluble dans le milieu mais l'ajout d'une solution aqueuse de tétrafluoroborate de sodium ou d'acide

5 fluoroborique entraîne la précipitation d'un tétrafluoroborate de diazonium formé.

Les amines aromatiques peuvent aussi être diazotées directement dans l'acide tétrafluoroborique aqueux ou dans l'acide fluorhydrique aqueux dans lequel du trifluorure de bore est introduit.

Le tétrafluoroborate d'arènediazonium obtenu subit une opération de fluoro-dédiazotation par chauffage jusqu'à sa décomposition en composé

10 fluoroaromatique, azote et trifluorure de bore. Toutefois, cette réaction dite de «Balz et Schiemann », est fortement exothermique.

La synthèse des composés fluoroaromatiques en milieu aqueux et à partir d'anilines présente de nombreux inconvénients.

15 La productivité volumique est parfois peu importante du fait de la faible solubilité de certaines amines en milieu aqueux,

Lorsque la diazotation est réalisée en milieu aqueux avec de l'acide chlorhydrique et du nitrite de sodium, des impuretés chlorés peuvent se former lors de la réaction de fluoro-dédiazotation. De plus, ce procédé génère de

20 grandes quantités d'effluents aqueux salins qu'il faut traiter.

Le séchage et l'isolement du tétrafluoroborate d'arènediazonium peuvent être dangereux (emballement thermique, explosions, toxicité ...). Or, le séchage est cependant nécessaire dans la mesure où les tétrafluoroborates d'arènediazonium sont moins stables, se décomposent à plus basse température

25 et plus violemment lorsqu'ils sont humides. De plus, la présence d'eau peut conduire à des phénols.

L'objet de la présente invention est de fournir un procédé permettant de pallier les inconvénients précités.

30 Il a maintenant été trouvé et c'est ce qui constitue l'objet de la présente invention, un procédé de préparation d'un composé fluoroaromatique à partir d'un composé aromatique porteur d'au moins un groupe amino sur le cycle aromatique caractérisé par le fait que l'on fait réagir ledit composé aminoaromatique avec un agent de nitrosation, en présence d'une source de

35 trifluorure de bore, en milieu organique et que l'on effectue un traitement thermique du milieu réactionnel comprenant le sel de diazonium obtenu permettant ainsi d'accéder directement au composé fluoroaromatique, par décomposition du sel de diazonium, sans séparation intermédiaire de celui-ci.

Dans le présent texte, on entend par « température de décomposition du sel de diazonium », la température de transformation du sel de diazonium en composé fluoroaromatique déterminée par analyse thermique différentielle sur un échantillon préalablement préparé.

Ainsi, le procédé de l'invention permet d'accéder directement au composé fluoroaromatique, par décomposition du sel de diazonium, sans séparation intermédiaire de celui-ci.

Selon un mode de réalisation préféré du procédé de l'invention, le procédé consiste à effectuer la décomposition du sel de diazonium formé dans le milieu réactionnel, au fur et à mesure de sa formation.

Le procédé de l'invention permet ainsi d'éviter les problèmes de sécurité liés à la manipulation d'un sel de diazonium.

Ainsi, selon ce mode préféré, le procédé de préparation d'un composé fluoroaromatique selon l'invention comprend les séquences suivantes :

- on mélange par introduction, dans un ordre quelconque, la source de trifluorure de bore, le composé aromatique porteur d'au moins un groupe amino sur le cycle aromatique et le solvant organique,
- on porte le milieu réactionnel à la température de décomposition du sel de diazonium,
- on ajoute progressivement l'agent de nitrosation,
- on récupère le composé fluoroaromatique formé.

Un autre mode de réalisation consiste à introduire les réactifs dans un ordre différent.

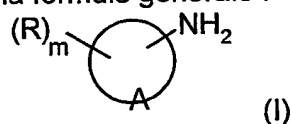
Ainsi, on mélange par introduction, dans un ordre quelconque, la source de trifluorure de bore, l'agent de nitrosation et le solvant organique ; on porte le milieu réactionnel à la température de décomposition du sel de diazonium ; on ajoute progressivement le composé aromatique porteur d'au moins un groupe amino sur le cycle aromatique puis l'on récupère le composé fluoroaromatique formé.

Dans ces modes préférés, le procédé de l'invention permet d'éviter l'accumulation du sel de diazonium dans le milieu réactionnel.

Conformément au procédé de l'invention, on prépare intermédiairement un sel de diazonium, par réaction d'un composé aromatique porteur d'au moins un groupe amino sur le cycle aromatique et un agent de nitrosation, en présence d'une source de trifluorure de bore, en milieu organique et ledit sel de diazonium est décomposé sans séparation intermédiaire.

Dans l'exposé qui suit de la présente invention, on entend "composé aminoaromatique", un composé aromatique dont un atome d'hydrogène directement lié au noyau aromatique est remplacé respectivement par un groupe amino et par "composé aromatique", la notion classique d'aromaticité telle que
 5 définie dans la littérature, notamment par Jerry MARCH, Advanced Organic Chemistry, 4^{ème} édition, John Wiley and Sons, 1992, pp. 40 et suivantes.

L'invention concerne plus particulièrement les composés aminoaromatiques répondant à la formule générale :



10 dans ladite formule :

- A symbolise le reste d'un cycle formant tout ou partie d'un système carbocyclique ou hétérocyclique, aromatique, monocyclique ou polycyclique,

- R, identiques ou différents, représentent des substituants sur le cycle,

15 - m représente le nombre de substituants sur le cycle.

L'invention s'applique notamment aux composés aminoaromatiques répondant à la formule (I) dans laquelle A est le reste d'un composé cyclique, ayant de préférence, au moins 4 atomes dans le cycle, de préférence, 5 ou 6, éventuellement substitué, et représentant au moins l'un des cycles suivants :

20 . un carbocycle aromatique, monocyclique ou polycyclique,

. un hétérocycle aromatique, monocyclique ou polycyclique comportant au moins un des hétéroatomes O, N et S.

On précisera, sans pour autant limiter la portée de l'invention, que le reste A éventuellement substitué représente, le reste :

25 1° - d'un composé carbocyclique aromatique, monocyclique ou polycyclique.

Par "composé carbocyclique polycyclique", on entend :

- . un composé constitué par au moins 2 carbocycles aromatiques et formant entre eux des systèmes ortho- ou ortho- et péricondensés,

30 . un composé constitué par au moins 2 carbocycles dont l'un seul d'entre eux est aromatique et formant entre eux des systèmes ortho- ou ortho- et péricondensés.

2° - d'un composé hétérocyclique aromatique, monocyclique ou polycyclique.

Par "composé hétérocyclique polycyclique", on définit :

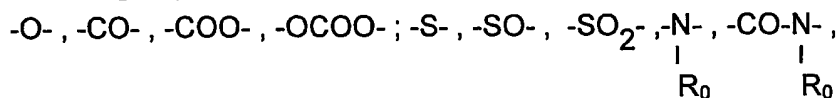
- . un composé constitué par au moins 2 hétérocycles contenant au moins un
 35 hétéroatome dans chaque cycle dont au moins l'un des deux cycles est

aromatique et formant entre eux des systèmes ortho- ou ortho- et péricondensés,

- . un composé constitué par au moins un carbocycle et au moins un hétérocycle dont au moins l'un des cycles est aromatique et formant entre eux des systèmes ortho- ou ortho- et péricondensés,

3° - d'un composé constitué par un enchaînement de cycles, tels que définis aux paragraphes 1 et/ou 2 liés entre eux :

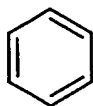
- . par un lien valentiel,
- . par un groupe alkylène ou alkylidène ayant de 1 à 4 atomes de carbone, de préférence un groupe méthylène ou isopropylidène,
- . par l'un des groupes suivants :



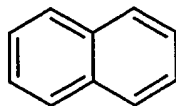
- 15 dans ces formules, R_0 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, un groupe cyclohexyle ou phényle.

. A titre d'exemples, le reste A éventuellement substitué représente, l'un des cycles suivants :

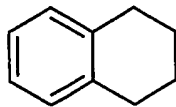
- 20 - un carbocycle aromatique :



- un bicyclic aromatique comprenant deux carbocycles aromatiques :

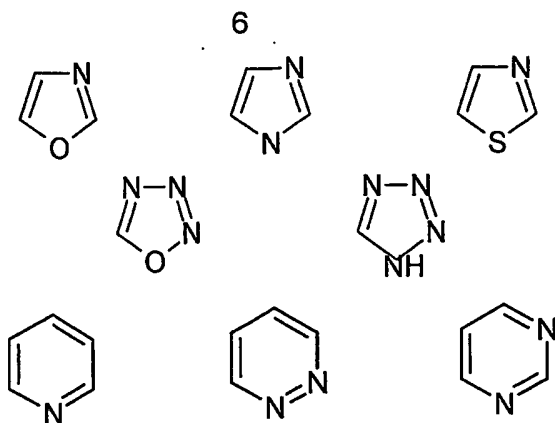


- 25 - un bicyclic partiellement aromatique comprenant deux carbocycles dont l'un des deux est aromatique :

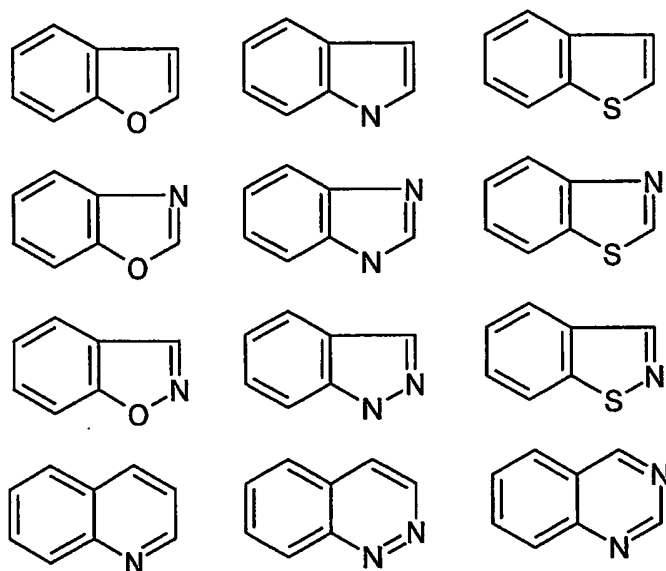


- un hétérocycle aromatique :





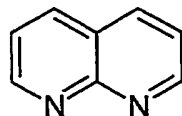
- 5 - un bicycle aromatique comprenant un carbocycle aromatique et un hétérocycle aromatique :



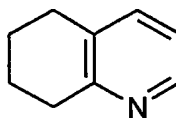
- 10 - un bicycle partiellement aromatique comprenant un carbocycle aromatique et un hétérocycle :



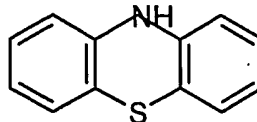
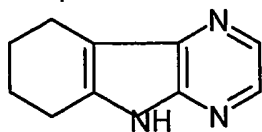
- un bicycle aromatique comprenant deux hétérocycles aromatiques :



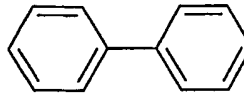
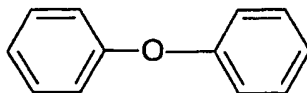
- 15 - un bicycle partiellement aromatique comprenant un carbocycle et un hétérocycle aromatique :



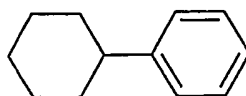
- un tricycle comprenant au moins un carbocycle ou un hétérocycle aromatique :



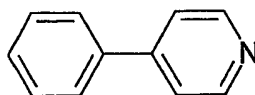
- un enchaînement de carbocycles aromatiques :



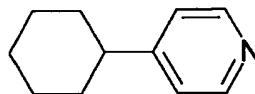
- 5 - un enchaînement de carbocycles, partiellement aromatique :



- un enchaînement d'un carbocycle et d'un hétérocycle aromatiques :



- un enchaînement d'un carbocycle et d'un hétérocycle partiellement aromatique,



10

Dans le procédé de l'invention, on met en œuvre préférentiellement un composé aminoaromatique de formule (I) dans laquelle A représente un noyau aromatique, de préférence un noyau benzénique, naphthalénique, pyridinique ou quinoléique.

- 15 Le composé aromatique de formule (I) peut être porteur d'un ou plusieurs substituants.

Le nombre de substituants présents sur le cycle dépend de la condensation en carbone du cycle et de la présence ou non d'insaturations sur le cycle.

- 20 Le nombre maximum de substituants susceptibles d'être portés par un cycle, est aisément déterminé par l'Homme du Métier.

Dans le présent texte, on entend par "plusieurs", généralement, moins de 4 substituants sur un noyau aromatique.

Des exemples de substituants sont donnés ci-dessous mais cette liste ne présente pas de caractère limitatif.

- 25 Le ou les groupes R, identiques ou différents, représentent préférentiellement l'un des groupes suivants :

. un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 6 atomes de carbone, de préférence de 1 à 4 atomes de carbone, tel que méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle, tert-butyle,

- . un groupe alcényle ou alcynyle, linéaire ou ramifié ayant de 2 à 6 atomes de carbone, de préférence, de 2 à 4 atomes de carbone, tel que vinyle, allyle,
- 5 . un groupe alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, de préférence de 1 à 4 atomes de carbone tel que les groupes méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, un groupe alkényloxy, de préférence, un groupe allyloxy ou un groupe phénoxy,
- . un groupe cyclohexyle, phényle ou benzyle,
- . un groupe acyle ayant de 2 à 6 atomes de carbone,
- 10 . un groupe de formule :
- R₁-OH
- R₁-SH
- R₁-COOM
- R₁-COOR₂
- 15 . -R₁-CO-R₂
- R₁-CHO
- R₁-N=C=O
- R₁-N=C=S
- R₁-NO₂
- 20 . -R₁-CN
- R₁-N(R₂)₂
- R₁-CO-N(R₂)₂
- R₁-SO₃M
- R₁-SO₂M
- 25 . -R₁-X
- R₁-CF₃
- R₁-C_pF_{2p+1}

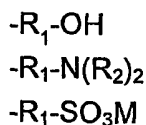
dans lesdites formules, R₁ représente un lien valentiel ou un groupe hydrocarboné divalent, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, ayant de 1 à 6 atomes de carbone tel que, par exemple, méthylène, éthylène, propylène, isopropylène, isopropylidène ; les groupes R₂ identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou phényle ; M représente un atome d'hydrogène, un métal alcalin de préférence, le sodium ou un groupe R₂ ; X symbolise un atome d'halogène, de préférence un atome de chlore, de brome, de fluor ou d'iode ; p représente un nombre allant de 1 à 10.

30

35

La présente invention s'applique tout particulièrement aux composés répondant à la formule (I) dans laquelle le ou les groupes R représentent :

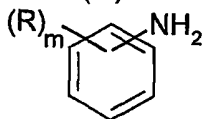
- . un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 6 atomes de carbone, de préférence de 1 à 4 atomes de carbone, tel que méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle, tert-butyle,
 . un groupe alcényle linéaire ou ramifié ayant de 2 à 6 atomes de carbone, de préférence, de 2 à 4 atomes de carbone, tel que vinyle, allyle,
 . un groupe alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, de préférence de 1 à 4 atomes de carbone tel que les groupes méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, un groupe alkényloxy, de préférence, un groupe allyloxy ou un groupe phénoxy,
 . un groupe de formule :



- dans lesdites formules, R_1 représente un lien valentiel ou un groupe hydrocarboné divalent, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, ayant de 1 à 6 atomes de carbone tel que, par exemple, méthylène, éthylène, propylène, isopropylène, isopropylidène ; les groupes R_2 , identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou phényle ; M représente un atome d'hydrogène ou un atome de sodium.

Dans la formule (I), m est un nombre inférieur ou égal à 4, de préférence, égal à 1 ou 2. Pour ce qui est de p, il est égal de préférence à 1 ou 2.

L'invention concerne plus particulièrement les composés aromatiques carbocycliques de formule suivante (Ia) :

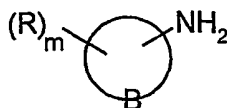


(Ia)

dans ladite formule :

- R et m ont la signification donnée précédemment,

L'invention vise préférentiellement les hétérocycliques azotés répondant à la formule suivante (Ib) :



(Ib)

dans ladite formule :

- R et m ont la signification donnée précédemment,
- B représente le reste d'un hétérocycle aromatique, monocyclique comprenant 5 ou 6 atomes dont un ou deux d'entre eux sont des atomes

d'azote ou le reste d'un hétérocycle polycyclique comprenant d'une part un hétérocyclique aromatique comprenant 5 ou 6 atomes dont un ou deux d'entre eux sont des atomes d'azote et d'autre part un carbocycle ou un hétérocycle azoté, saturé insaturé ou aromatique comprenant 5 ou 6 atomes.

Comme exemples de composés répondant à la formule (I), on peut citer notamment les composés aminoaromatiques suivants : la 4-bromoaniline, la 4-bromo-3-méthylaniline, le 1-aminonaphtalène, la 2-chloro-3-aminopyridine, la 3-aminoquinoléine, la 3-amino-6-méthoxyquinoléine.

Comme réactif de diazotation, on fait appel à tout agent de nitrosation générateur de NO^+ , exempt de protons.

Ainsi, on peut partir du dioxyde d'azote NO_2 , de l'anhydride azoteux N_2O_3 , du peroxyde d'azote N_2O_4 . Dans le cas où le réactif serait gazeux dans les conditions réactionnelles, on le fait buller dans le milieu.

Il est également possible de mettre en œuvre des nitrites d'alkyle et plus particulièrement ceux répondant à la formule (II) :



dans ladite formule (II), R_a représente un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 12 atomes de carbone, de préférence, de 1 à 6 atomes de carbone ou un groupe cycloalkyle ayant 5 ou 6 atomes de carbone.

On choisit avantageusement le nitrite de n-butyle, de tert-butyle ou d'isoamyle.

Pour ce qui est de la source de trifluorure de bore, on peut faire appel à BF_3 sous forme gazeuse.

Toutefois, on préfère faire appel à des complexes du trifluorure de bore comprenant environ entre 20 et 70 % en poids de trifluorure de bore.

Comme exemples de complexes, on peut citer en particulier les complexes comprenant du trifluorure de bore associé à un composé organique de type base de Lewis choisi parmi l'eau, les éthers, les alcools et les phénols, l'acide acétique, l'acétonitrile.

Comme exemples d'éthers, on peut mentionner notamment l'éther diméthylque, l'éther diéthylique, l'éther dibutylique, le méthyl-tert-butyléther.

Comme autres solvants, on peut mentionner entre autres, les alcools tels que le méthanol, le propanol ou le phénol.

On fait appel préférentiellement aux sources de trifluorure de bore qui sont commercialisées.

On peut citer notamment les complexes de BF_3 , 2 H_2O , de BF_3 et d'acide acétique, d'éther diéthylique, d'éther dibutylique ou de méthyl-tert-butyléther.

Comme réactifs préférés, on choisit préférentiellement le trifluorure de bore associé à l'eau, l'acide acétique ou l'éther diéthylique.

Conformément au procédé de l'invention, la réaction est conduite en milieu organique ce qui signifie qu'il y a présence d'un solvant organique ou
5 éventuellement un mélange de solvants organiques.

Le choix du solvant est tel qu'il ne doit pas présenter de caractère réducteur par rapport au sel de diazonium.

On fait appel à un solvant aprotique, polaire ou apolaire.

A titre d'exemples non limitatifs de solvants convenant dans le procédé de
10 l'invention, on peut citer :

- les hydrocarbures aliphatiques et plus particulièrement les paraffines tels que notamment, le pentane, l'hexane, l'heptane, l'octane, l'isooctane, le nonane, le décane, l'undécane, le tétradécane, l'éther de pétrole et le cyclohexane ; les hydrocarbures aromatiques comme notamment le
15 benzène, le toluène, les xylènes, l'éthylbenzène, les diéthylbenzènes, les triméthylbenzènes, le cumène, le pseudocumène, les coupes pétrolières constituées de mélange d'alkylbenzènes notamment les coupes de type Solvesso[®],
- les hydrocarbures halogénés aliphatiques ou aromatiques, et l'on peut
20 mentionner : les hydrocarbures perchlorés tels que notamment le trichlorométhane, le tétrachloroéthylène ; les hydrocarbures partiellement chlorés tels que le dichlorométhane, le dichloroéthane, le tétrachloroéthane, le trichloroéthylène, le 1-chlorobutane, le 1,2-dichlorobutane ; le monochlorobenzène, le 1,2-dichlorobenzène, le 1,3-dichlorobenzène, le 1,4-dichlorobenzène ou des mélanges de différents
25 chlorobenzènes ; la perfluorodécane, le trifluorométhylbenzène,
- les éther-oxydes aliphatiques, cycloaliphatiques ou aromatiques et, plus particulièrement, le méthyl-tert-butyléther, l'oxyde de dipentyle, l'oxyde de diisopentyle, le diméthyléther de l'éthylèneglycol (ou 1,2-diméthoxyéthane), le diméthyléther du diéthylèneglycol (ou 1,5-diméthoxy-3-oxapentane) ou les éthers cycliques, par exemple, le
30 dioxane, le tétrahydrofurane,
- les nitriles aliphatiques ou aromatiques comme l'acétonitrile, le propionitrile, le butanenitrile, l'isobutanenitrile, le benzonitrile, le cyanure de benzyle,
35 de benzyle,
- les carboxamides linéaires ou cycliques comme le *N,N*-diméthylacétamide (DMAC), le *N,N*-diéthylacétamide, le diméthylformamide (DMF), le diéthylformamide,

- la N-méthylpyrrolidone.

Parmi tous ces solvants, le chlorobenzène, le 1,2-dichlorobenzène, le toluène et le benzonitrile sont préférés.

En ce qui concerne les quantités de réactifs et les conditions de mis en œuvre du procédé de l'invention, on précise ci-après celles qui sont préférées.

La quantité de réactif de diazotation mise en œuvre peut varier largement. Lorsqu'elle est exprimée par le rapport molaire composé aminoaromatique /agent de nitrosation défini en NO^+ , elle est au moins égale à la quantité stœchiométrique mais il est préférable qu'elle soit mise en œuvre en un excès pouvant atteindre 120 % de la quantité stœchiométrique, et de préférence, compris entre 100 % et 120 %.

La quantité de la source de fluorure mise en œuvre est telle que le rapport molaire F^- /composé aminoaromatique varie entre 1 et 2, de préférence entre 1,2 et 1,5.

En ce qui concerne la quantité de solvant organique mise en œuvre, elle est telle que la concentration du substrat aminoaromatique dans le milieu réactionnel, est de préférence comprise entre 0,5 et 2,5 mol/l et se situe préférentiellement aux environs de 1 mol/l.

Il est à noter que le procédé de l'invention fait appel à une source de trifluorure de bore non ionique.

Concernant les conditions de température et de pression, elles sont avantageusement telles que décrites ci-dessous.

La réaction de diazotation de la première étape est généralement conduite à basse température se situant avantageusement entre -10°C et 20°C , de préférence entre 0 et 10°C .

Pour ce qui est de la température de décomposition du sel de diazonium, elle peut varier entre la température ambiante et 150°C , de préférence entre 40°C et 130°C .

Par « température ambiante », on entend généralement une température comprise entre 15°C et 25°C .

La durée du traitement thermique varie avantageusement entre 5 minutes et 4 heures, de préférence entre 15 minutes et 2 heures.

On conduit le procédé de l'invention sous pression atmosphérique mais de préférence sous atmosphère contrôlée de gaz inertes tels que l'azote ou les gaz rares, par exemple l'argon. Une pression légèrement supérieure ou inférieure à la pression atmosphérique peut convenir.

Pour ce qui est des modes d'exécution pratique de l'invention, l'un d'entre eux comprend la formation d'un sel de diazonium à partir du composé

aminoaromatique puis la décomposition thermique dudit sel dans le milieu réactionnel.

A cet effet, on introduit dans un ordre quelconque la source de trifluorure de bore, le composé aminoaromatique et le solvant organique ; on introduit
5 l'agent de nitrosation et l'on soumet le milieu réactionnel à un traitement thermique afin de décomposer le sel de diazonium obtenu sans qu'il soit sorti du milieu ; on récupère le composé fluoroaromatique obtenu.

Plus précisément, on charge la source de trifluorure de bore, de préférence sous forme d'un complexe et à basse température pour des raisons de
10 commodité de manipulation.

La température est choisie entre avantageusement entre -10°C et 20°C, de préférence entre 0 et 10°C, à l'exception du trifluorure de bore sous forme de dihydrate qui est introduit à température ambiante.

On additionne ensuite le composé aminoaromatique, en une seule fois ou
15 progressivement. L'addition progressive est préférée.

Il n'y a pas d'inconvénient d'introduire d'abord le composé aminoaromatique puis la source de fluorure.

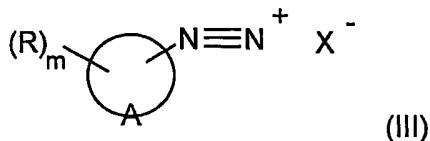
Le composé aminoaromatique peut être introduit seul ou en solution dans tout ou partie du solvant organique mis en œuvre en une quantité représentant
20 par exemple de 50 à 100 % en poids de la quantité totale de solvant engagé.

On ajoute ensuite l'agent de nitrosation, en une seule fois ou progressivement. L'addition progressive est préférée.

L'agent de nitrosation peut être introduit seul ou en solution dans le solvant organique engagé, par exemple, entre 0 et 50 % en poids.

25 On obtient un sel d'arènediazonium ou d'hétéoarènediazonium qui précipite.

Il répond préférentiellement à la formule (III) suivante :



dans laquelle :

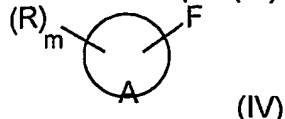
- 30 - A, R, m ont les significations données précédemment,
- X pouvant être un sel dérivé de BF₃ ou une partie alcoolate (R_a-O⁻) provenant du nitrite d'alkyle.

On soumet le milieu réactionnel à un traitement thermique afin de décomposer le sel de diazonium obtenu sans qu'il soit sorti du milieu.

35 On chauffe dans la zone de température précédemment définie à savoir entre la température ambiante et 150°C, de préférence entre 40°C et 130°C.

14

On obtient le composé fluoroaromatique (IV) qui répond à la formule :



dans laquelle A, R et m ont les significations données précédemment:

Il est à noter que la formule (IV) inclut les composés obtenus à partir des
5 composés aminoaromatiques répondant aux formules (Ia) et (Ib).

Le composé fluoroaromatique est obtenu en solution organique.

On le récupère selon les techniques classiques de séparation, de
préférence par distillation.

Selon un mode de réalisation qui est préféré, on conduit le procédé de
10 l'invention en décomposant le sel de diazonium au fur et à mesure qu'il se
forme dans le milieu réactionnel.

La mise en œuvre du substrat, de la source de trifluorure de bore, du
solvant organique est identique.

On charge la source de trifluorure de bore, de préférence à basse
15 température puis l'on additionne ensuite le composé aminoaromatique seul ou
en solution organique, en une seule fois ou progressivement. L'addition
progressive est préférée.

Après addition du composé aminoaromatique, on chauffe pour porter le
milieu réactionnel à la température de décomposition du sel de diazonium : la
20 température étant choisie entre la température ambiante et 150°C, de préférence
entre 40°C et 130°C.

Dans une séquence suivante, on ajoute l'agent de nitrosation, de
préférence un nitrite d'alkyle dans le milieu réactionnel maintenu à la
température de décomposition du sel de diazonium.

25 La durée du traitement thermique qui comprend la montée en température
et l'addition du troisième réactif varie avantageusement entre 5 minutes et 4
heures, de préférence entre 15 minutes et 2 heures.

On poursuit la réaction jusqu'à disparition complète de dégagement gazeux
(azote éventuellement trifluorure de bore). Le chauffage peut être poursuivi, à
30 cet effet.

On obtient intermédiairement un sel d'arènediazonium ou
d'hétéoarènediazonium qui répond préférentiellement à la formule (III) qui n'est
présent dans le milieu réactionnel qu'en une très faible quantité puisqu'il est
rapidement décomposé. On précisera, à titre indicatif l'ordre de grandeur de la
35 concentration en sel de diazonium d'environ dix fois plus faible que la
concentration en composé aminoaromatique de départ.

En fin de réaction, on obtient le composé fluoroaromatique répondant de préférentiellement à la formule (IV), en solution organique.

On le récupère classiquement comme décrit précédemment.

Selon un autre mode de réalisation du procédé de l'invention de l'invention,
5 on introduit la source de trifluorure de bore, l'agent de nitrosation et le solvant organique dans un ordre quelconque puis l'on chauffe à température de décomposition du sel de diazonium et l'on introduit ensuite le composé aminoaromatique.

L'addition de ce dernier est progressive. Elle peut être faite par fractions ou
10 en continu.

On obtient un composé de formule (IV) qui est récupéré comme précédemment décrit.

Le procédé de l'invention est aisément mise en œuvre selon un procédé continu.

15 Le procédé de l'invention est particulièrement intéressant car il permet d'obtenir des composés fluoroaromatiques difficilement accessibles en particulier en raison de la présence de groupements fragiles (par exemple CO) ou les composés hétérocycliques azotés fluorés.

20 Le procédé de l'invention présente de nombreux avantages.

Il permet d'économiser une étape de séparation du sel de diazonium.

Il répond mieux aux exigences de sécurité car le sel de diazonium n'est pas isolé et d'une manière préférentielle décomposé au fur et à mesure de sa formation ce qui diminue les risques d'explosion ou d'emballement thermique.

25 Il est moins polluant que les procédés antérieurs car il n'utilise aucune source d'acide sauf BF_3 qui, par neutralisation, entraîne la formation de sels minéraux facilement isolables.

On donne ci-après des exemples de réalisation de l'invention qui sont
30 donnés à titre illustratif, et sans caractère limitatif.

Dans les exemples, on définit les abréviations utilisées ainsi :

Le taux de conversion (TT) correspond au rapport entre le nombre de moles de substrat transformées et le nombre de moles de substrat engagées.

Le rendement (RR) correspond au rapport entre le nombre de moles de
35 produit formées et le nombre de moles de substrat engagées.

EXEMPLES

Exemple 1

Préparation de m-fluorotoluène.

- 5 Dans un ballon tricol équipé d'un réfrigérant, d'un thermocouple et d'un système d'agitation, on introduit lentement 534 mg (4,98 mmol) de m-toluidine dans 2,96 g d'o-dichlorobenzène (o-DCB) en 5 min sur un pied de 1,05 g (7,42 mmol, 1,5 éq. mol.) de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ à une température de -15°C .

- 10 On ajoute alors goutte-à-goutte à cette température (ou à température ambiante) 745 mg (6,49 mmol) de nitrite de t-butyle dans 1,96 g d'o-DCB puis l'on chauffe le milieu réactionnel à 100°C durant 17 min.

Le rendement de la réaction déterminée par chromatographie en phase gazeuse (CPG) et RMN ^{19}F est de 60 %, le taux de conversion étant de 100 %.

15 Exemples 2 à 6

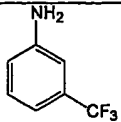
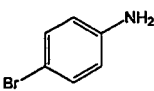
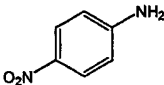
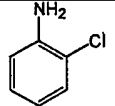
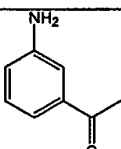
Avant de détailler les exemples, on précise le protocole opératoire qui est utilisé dans tous les exemples.

- 20 Dans un ballon tricol équipé d'un réfrigérant, d'un thermocouple et d'un système d'agitation, on introduit lentement un composé aminoaromatique dans un solvant (o-dichlorobenzène ou benzonitrile) sur un pied de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1,4 - 1,5 équivalents molaires) à température inférieure à 0°C ou sur un pied de $\text{BF}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1,4 - 1,5 équivalents molaires) à température ambiante.

- 25 On ajoute alors à température ambiante, le nitrite de t-butyle dans le même solvant puis l'on chauffe le milieu réactionnel à la température spécifiée dans le tableau ci-dessous et suivant le temps indiqué.

Les résultats sont consignés dans le tableau (I).

Tableau (I)

Ref ex.	Composé aminoaromatique 1,0 éq. mol.	[C] C.A. (mol/L)	^t BuONO éq. mol.	BF ₃ .Et ₂ O éq. mol.	Solvant	T (°C) Réaction Balz-Schiemann	Résultats (%)
2		0,6	1,3	1,4	o-DCB	90°C/ 40 min	TT _{m-TFMA} = 100 RR = 44
3		0,75	1,3	1,5	o-DCB	100°C/ 35 min 115 °C/ 1,5 h	TT _{4-BA} = 100 RR = 54
4		0,51	1,2	1,5	Ph-CN	110°C/ 20 min 120°C/ 45 min	TT _{4-NA} = 100 RR = 25
5		0,91	1,3	1,5	o-DCB	110°C/ 20 min 130°C / 1 h	TT _{2-CIA} = 100 RR = 39
6		0,47	1,3	1,5	Ph-CN	90°C/ 45 min	TT _{3-AAcP} = 100 RR = 25

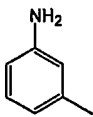
*C.A. = composé aminoaromatique.

Exemples 7 et 8

- 5 On reproduit le mode opératoire de l'exemple 1 selon les conditions définies dans le tableau (II).

Les résultats sont consignés dans le tableau (II).

Tableau (II)

Ref ex.	Composé aminoaromatique 1,0 éq. mol.	[C] C.A. (mol/L)	^t BuONO éq. mol.	BF ₃ .X éq. mol.	Solvant	T (°C) Réaction Balz-Schiemann	Résultats (%)
7		0,9	1,3	1,5 X=Et ₂ O	o-DCB	100°C/ 20 min	TT _{m-Tol} = 100 RR _{3-FT} = 60 RR _{m-crésol} = 0 RR _{toluène} = 0
8		0,94	1,4	1,5 X=2H ₂ O	o-DCB	100°C/ 20 min	TT _{m-Tol} = 100 RR _{3-FT} = 56 RR _{m-crésol} = 0 RR _{toluène} = 0

*C.A. = composé aminoaromatique.

Exemple 9Préparation de m-fluorotoluène.

Dans un tricol de 25 mL équipé d'un réfrigérant, d'un thermocouple et d'un système d'agitation, on introduit 284 mg (2,62 mmol) de m-toluidine dans 3,03 g
5 d'o-dichlorobenzène sur un pied de 400,2 mg (3,85 mmol, 1,47 éq. mol.) de BF_3 , $2\text{H}_2\text{O}$ à température ambiante et goutte-à-goutte en 6 minutes.

En fin de coulée, la solution est rose avec un précipité.

On chauffe alors le milieu réactionnel à 100°C, puis au bout de 20 minutes,
10 on ajoute à 100°C avec un débit de 5 mL/h, 388 mg (3,39 mmol, 1,29 éq. mol.) de nitrite de t-butyle (pureté 90 %) dans 2,02 g d'o-dichlorobenzène.

Quand on commence à introduire le nitrite de t-butyle, le milieu réactionnel passe de rose à marron.

On maintient la température à 90°C durant 15 minutes et l'on arrête le
15 chauffage.

Le rendement de la réaction en m-fluorotoluène déterminée par CPG et RMN 19F est de 39 %.

Exemple 10

20 Préparation de 2-chloro-5-fluoropyridine.

Dans un tricol de 25 mL équipé d'un réfrigérant, d'un thermocouple et d'un système d'agitation, on introduit 1 g (7,78 mmol) de 2-chloro-5-aminopyridine dans 14,3 g d'o-dichlorobenzène sur un pied de 1,64 g (11,5 mmol, 1,47 éq. mol.) de BF_3 , Et_2O à température ambiante et goutte-à-goutte en 5 minutes.

25 En fin de coulée, la solution est beige avec un précipité.

On chauffe alors le milieu réactionnel à 105°C puis au bout de 20 minutes, on ajoute à cette température avec un débit de 25 mL/h, 1,05 g (9,2 mmol, 1,18 éq. mol.) de nitrite de t-butyle (pureté 90 %) dans 5,0 g d'o-dichlorobenzène.

On maintient la température à 105°C durant 25 minutes et l'on arrête le
30 chauffage.

Le rendement de la réaction en 2-chloro-5-fluoropyridine déterminée par RMN 19F est de 36 %.

Exemple 11

35 Préparation de 3-fluoroquinoléine.

Dans un tricol de 50 mL équipé d'un réfrigérant, d'un thermocouple et d'un système d'agitation, on introduit 1 g (6,94 mmol) de 3-aminoquinoléine dans

10 mL de chlorobenzène sur un pied de 0,66 mL (10,4 mmol, 1,5 éq. mol.) de $\text{BF}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ à température ambiante et goutte-à-goutte en 10 minutes.

On chauffe alors le milieu réactionnel à 50°C puis l'on ajoute à cette température en 30 minutes, 1,2 mL (9,01 mmol, 1,3 éq. mol.) de nitrite de t-butyle (pureté 90 %).

Le milieu réactionnel est porté à 100°C et agité pendant 1 heure.

Le rendement en produit isolé est de 40 %.

Exemple 12

10 Préparation de 3-fluoro-6-méthoxyquinoléine.

Dans un tricol de 25 mL équipé d'un réfrigérant, d'un thermocouple et d'un système d'agitation, on introduit 224 mg (1,29 mmol) de 3-amino-6-méthoxyquinoléine dans 2,5 mL d'o-dichlorobenzène sur un pied de 125 μL (1,97 mmol, 1,5 éq. mol.) de $\text{BF}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ à température ambiante et goutte-à-goutte en 5 minutes.

On chauffe alors le milieu réactionnel à 40°C puis l'on ajoute à cette température, 0,22 mL (1,65 mmol, 1,3 éq. mol.) de nitrite de t-butyle (pureté 90 %) dans 0,3 mL d'o-dichlorobenzène en 7 min puis après 40 min, le milieu réactionnel est porté à 100°C et agité 45 min.

20 Le rendement de la réaction déterminée par RMN 19F est de 48 % et le rendement en produit isolé est de 34 %.

REVENDICATIONS

1 - Procédé de préparation d'un composé fluoroaromatique à partir d'un composé aromatique porteur d'au moins un groupe amino sur le cycle
5 aromatique caractérisé par le fait que l'on fait réagir ledit composé aminoaromatique avec un agent de nitrosation, en présence d'une source de trifluorure de bore, en milieu organique et que l'on effectue un traitement thermique du milieu réactionnel comprenant le sel de diazonium obtenu permettant ainsi d'accéder directement au composé fluoroaromatique, par
10 décomposition du sel de diazonium, sans séparation intermédiaire de celui-ci.

2 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé par le fait que l'on introduit dans un ordre quelconque la source de trifluorure de bore, le composé aminoaromatique et le solvant organique ; que l'on introduit l'agent de
15 nitrosation ; que l'on soumet le milieu réactionnel à un traitement thermique afin de décomposer le sel de diazonium obtenu sans qu'il soit sorti du milieu et que l'on récupère le composé fluoroaromatique obtenu.

3 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé par le fait que l'on effectue la
20 décomposition du sel de diazonium formé dans le milieu réactionnel, au fur et à mesure de sa formation.

4 - Procédé selon la revendication 3, caractérisé par le fait qu'il comprend les séquences suivantes :

- 25 - on mélange par introduction, dans un ordre quelconque, la source de trifluorure de bore, le composé aromatique porteur d'au moins un groupe amino sur le cycle aromatique et le solvant organique,
 - on porte le milieu réactionnel à la température de décomposition du sel de diazonium,
30 - on ajoute progressivement l'agent de nitrosation,
 - on récupère le composé fluoroaromatique formé.

5 - Procédé selon la revendication 3, caractérisé par le fait qu'il comprend les séquences suivantes :

- 35 - on mélange par introduction, dans un ordre quelconque, la source de trifluorure de bore, l'agent de nitrosation et le solvant organique,
 - on porte le milieu réactionnel à la température de décomposition du sel de diazonium,

- on ajoute progressivement le composé aromatique porteur d'au moins un groupe amino sur le cycle aromatique,
- on récupère le composé fluoroaromatique formé.

- 5 6 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 5 caractérisé par le fait que l'on charge la source de trifluorure de bore à basse température ; la température étant choisie entre -10°C et 20°C, de préférence entre 0 et 10°C, à l'exception du trifluorure de bore sous forme de dihydrate qui est introduit à température ambiante.
- 10 7 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 4 caractérisé par le fait que le composé aminoaromatique est introduit en une seule fois ou progressivement.
- 15 8 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 7 caractérisé par le fait que le composé aminoaromatique peut être introduit seul ou en solution dans le solvant organique.
- 20 9 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 3, 5 à 8 caractérisé par le fait que l'agent de nitrosation est introduit, en une seule fois ou progressivement.
- 10 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 9 caractérisé par le fait que l'agent de nitrosation peut être introduit seul ou en solution dans le solvant organique.
- 25 11 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 10 caractérisé par le fait que la température de décomposition du sel de diazonium varie entre la température ambiante et 150°C, de préférence entre 40°C et 130°C.
- 30 12 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 11 caractérisé par le fait que l'on conduit le procédé sous pression atmosphérique mais de préférence sous atmosphère contrôlée de gaz inertes.
- 35 13 - Procédé selon l'une des revendications 4, 6 à 12 caractérisé par le fait que l'on charge la source de trifluorure de bore à basse température ; que l'on additionne progressivement le composé aminoaromatique ; que l'on chauffe le milieu réactionnel à la température de décomposition du sel de diazonium et que l'on ajoute progressivement l'agent de nitrosation, de préférence un nitrite d'alkyle.

- 14 - Procédé selon la revendication 13 caractérisé par le fait que l'on chauffe le milieu réactionnel à une température comprise entre la température ambiante et 150°C, de préférence entre 40°C et 130°C.
- 5
- 15 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 14 caractérisé par le fait que l'on récupère le composé fluoroaromatique à partir de la phase organique.
- 16 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 15 caractérisé par le fait que
- 10 l'agent de nitrosation est toute source génératrice de NO^+ , exempt de protons.
- 17 - Procédé selon la revendication 16 caractérisé par le fait que l'agent de nitrosation est du dioxyde d'azote NO_2 , de l'anhydride azoteux N_2O_3 , du peroxyde d'azote N_2O_4 ou un nitrite d'alkyle.
- 15
- 18 - Procédé selon la revendication 16 caractérisé par le fait que le nitrite d'alkyle répond à la formule (II) :
- $$\text{R}_a\text{-ONO (II)}$$
- dans ladite formule (II), R_a représente un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant
- 20 de 1 à 12 atomes de carbone, de préférence, de 1 à 6 atomes de carbone ou un groupe cycloalkyle ayant 5 ou 6 atomes de carbone.
- 19 - Procédé selon la revendication 18 caractérisé par le fait que le nitrite d'alkyle est le nitrite de n-butyle, de tert-butyle ou d'isoamyle.
- 25
- 20 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 19 caractérisé par le fait que la source de trifluorure de bore est le trifluorure de bore sous forme gazeuse ou, de préférence sous forme de complexe.
- 30
- 21 - Procédé selon la revendication 19 caractérisé par le fait que la source de fluorure est le trifluorure de bore associé à un solvant choisi parmi l'eau, les éthers, les alcools et les phénols, l'acide acétique, l'acétonitrile.
- 35
- 22 - Procédé selon la revendication 19 caractérisé par le fait que la source de fluorure est le trifluorure de bore associé à un solvant choisi parmi l'eau, l'éther éthylique, l'acide acétique.

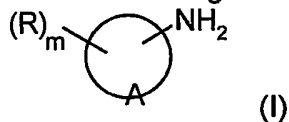
23 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 22 caractérisé par le fait que la réaction est conduite dans un solvant organique, de préférence un solvant aprotique, polaire ou apolaire.

- 5 24 - Procédé selon la revendication 23 caractérisé par le fait que le solvant organique est choisi parmi : les hydrocarbures aliphatiques ou aromatiques, halogénés ou non ; les éther-oxydes aliphatiques, cycloaliphatiques ou aromatiques ou les éthers cycliques ; les nitriles aliphatiques ou aromatiques ; les carboxamides linéaires ou cycliques ; la N-méthylpyrrolidone.

10

25 - Procédé selon la revendication 24 caractérisé par le fait que le solvant organique est le chlorobenzène, le 1,2-dichlorobenzène, le toluène et le benzonitrile.

- 15 26 - Procédé selon l'une des revendications 1 à 25 caractérisé par le fait que le composé aminoaromatique répond à la formule générale :



dans ladite formule :

- 20 - A symbolise le reste d'un cycle formant tout ou partie d'un système carbocyclique ou hétérocyclique, aromatique, monocyclique ou polycyclique,
 - R, identiques ou différents, représentent des substituants sur le cycle,
 - m représente le nombre de substituants sur le cycle.

- 25 27 - Procédé selon la revendication caractérisé 26 par le fait que le composé aminoaromatique répond à la formule (I) dans laquelle A est le reste d'un composé cyclique, ayant de préférence, au moins 4 atomes dans le cycle, de préférence, 5 ou 6, éventuellement substitué, et représentant au moins l'un des cycles suivants :

- 30 . un carbocycle aromatique, monocyclique ou polycyclique,
 . un hétérocycle aromatique, monocyclique ou polycyclique comportant au moins un des hétéroatomes O, N et S.

- 28 - Procédé selon la revendication caractérisé 26 par le fait que le reste A
 35 éventuellement substitué représente, le reste :

24

1° - d'un composé carbocyclique aromatique, monocyclique ou polycyclique.

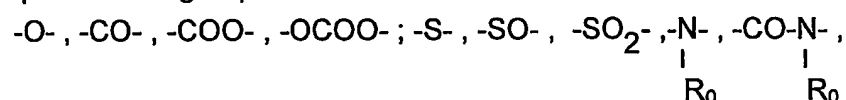
2° - d'un composé hétérocyclique aromatique, monocyclique ou polycyclique.

5 3° - d'un composé constitué par un enchaînement de cycles, tels que définis aux paragraphes 1 et/ou 2 liés entre eux :

. par un lien valentiel,

. par un groupe alkylène ou alkylidène ayant de 1 à 4 atomes de carbone, de préférence un groupe méthylène ou isopropylidène,

10 . par l'un des groupes suivants :



15 dans ces formules, R_0 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, un groupe cyclohexyle ou phényle.

29 - Procédé selon la revendication caractérisé 26 par le fait que le reste A éventuellement substitué représente :

20 - un carbocycle aromatique,

- un bicycle aromatique comprenant deux carbocycles aromatiques,

- un bicycle partiellement aromatique comprenant deux carbocycles dont l'un des deux est aromatique,

- un hétérocycle aromatique,

25 - un bicycle aromatique comprenant un carbocycle aromatique et un hétérocycle aromatique,

- un bicycle partiellement aromatique comprenant un carbocycle aromatique et un hétérocycle,

- un bicycle aromatique comprenant deux hétérocycles aromatiques,

30 - un bicycle partiellement aromatique comprenant un carbocycle et un hétérocycle aromatique,

- un tricycle comprenant au moins un carbocycle ou un hétérocycle aromatique,

- un enchaînement de carbocycles aromatiques,

35 - un enchaînement de carbocycles, partiellement aromatique,

- un enchaînement d'un carbocycle et d'un hétérocycle aromatiques,

- un enchaînement d'un carbocycle et d'un hétérocycle partiellement aromatique.

30 - Procédé selon la revendication caractérisé 26 par le fait que le reste A éventuellement substitué représente un noyau benzénique, naphthalénique, pyridinique ou quinoléique.

5 31 - Procédé selon l'une des revendications 26 à 30 caractérisé par le fait que le composé aminoaromatique répond à la formule (I) dans laquelle R, identiques ou différents, représentent :

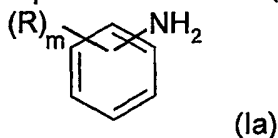
- 10 . un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 6 atomes de carbone, de préférence de 1 à 4 atomes de carbone, tel que méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle, tert-butyle,
- . un groupe alcényle ou alcynyle, linéaire ou ramifié ayant de 2 à 6 atomes de carbone, de préférence, de 2 à 4 atomes de carbone, tel que vinyle, allyle,
- 15 . un groupe alkoxy linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, de préférence de 1 à 4 atomes de carbone tel que les groupes méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, un groupe alkényloxy, de préférence, un groupe allyloxy ou un groupe phénoxy,
- . un groupe cyclohexyle, phényle ou benzyle,
- 20 . un groupe acyle ayant de 2 à 6 atomes de carbone,
- . un groupe de formule :
 - R₁-OH
 - R₁-SH
 - R₁-COOM
 - R₁-COOR₂
 - 25 -R₁-CO-R₂
 - R₁-CHO
 - R₁-N=C=O
 - R₁-N=C=S
 - R₁-NO₂
 - 30 -R₁-CN
 - R₁-N(R₂)₂
 - R₁-CO-N(R₂)₂
 - R₁-SO₃M
 - R₁-SO₂M
 - 35 -R₁-X
 - R₁-CF₃
 - R₁-C_p F_{2p+1}

dans lesdites formules, R_1 représente un lien valentiel ou un groupe hydrocarboné divalent, linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, ayant de 1 à 6 atomes de carbone tel que, par exemple, méthylène, éthylène, propylène, isopropylène, isopropylidène ; les groupes R_2 identiques ou différents
 5 représentent un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou phényle ; M représente un atome d'hydrogène, un métal alcalin de préférence, le sodium ou un groupe R_2 ; X symbolise un atome d'halogène, de préférence un atome de chlore, de brome, de fluor ou d'iode ; p représente un nombre allant de 1 à 10.

10

32 - Procédé selon l'une des revendications 26 à 31 caractérisé par le fait que le composé aminoaromatique répond à la formule (I) dans laquelle m est un nombre inférieur ou égal à 4, de préférence, égal à 1 ou 2.

15 33 - Procédé selon l'une des revendications 26 à 32 caractérisé par le fait que le composé aminoaromatique répond à la formule (Ia) :

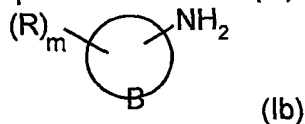


dans ladite formule :

- R et m ont la signification donnée précédemment.

20

34 - Procédé selon l'une des revendications 26 à 33 caractérisé par le fait que le composé aminoaromatique répond à la formule (Ib) :



dans ladite formule :

25 - R et m ont la signification donnée précédemment,
 - B représente le reste d'un hétérocycle aromatique, monocyclique comprenant 5 ou 6 atomes dont un ou deux d'entre eux sont des atomes d'azote ou le reste d'un hétérocycle polycyclique comprenant d'une part un hétérocyclique aromatique comprenant 5 ou 6 atomes dont un ou deux
 30 d'entre eux sont des atomes d'azote et d'autre part un carbocycle ou un hétérocycle azoté, saturé insaturé ou aromatique comprenant 5 ou 6 atomes.

35 - Procédé selon l'une des revendications 26 à 34 caractérisé par le fait que le composé aminoaromatique est choisi parmi : la 4-bromoaniline, la 4-bromo-3-méthylaniline, le 1-aminonaphtalène, la 2-chloro-3-aminopyridine, la 3-aminoquinoléine, la 3-amino-6-méthoxyquinoléine.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR2005/000238

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C25/13 C07C205/12 C07B39/00 C07D213/61 C07D215/18
C07D215/20 C07C49/807 C07C201/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C C07B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	TAMURA MASANORI: "Deaminative Fluorination of Anilines with Silicon Tetrafluoride: Utility of Silicon Tetrafluoride as a Fluorine Source." EUR.J.ORG.CHEM., 1997, pages 725-727, XP002306338 the whole document	1-35
A	M.J.S. DEWAR: "Synthesis and F19 NMR Spectra of fluoroanthracenes, Fluoroacenaphthylenes..." TETRAHEDRON, vol. 26, 1970, pages 375-384, XP002306340 the whole document	1-35

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 July 2005

Date of mailing of the international search report

29/07/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bedel, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR2005/000238

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>EVAN P. KYBA: "A General Synthesis of Substituted Fluorenones and Azafluorenones" J.ORG.CHEM., vol. 53, no. 15, 1988, pages 3513-3521, XP000918574 préparation 21--->22 page 3517; figure IV page 3520, right-hand column, paragraph 4</p>	1-35
A	<p>MARSAIS FRANCIS: "Review on the Metallation of pi-Deficient Heteroaromatic Compounds" TETRAHEDRON, vol. 39, no. 12, 1983, pages 2009-2021, XP002306342 Préparation du 2-bromo-3-fluoropyridine 4a page 2019, left-hand column, last paragraph - right-hand column, line 12</p>	1-35
A	<p>MARSAIS FRANCIS: "A New Approach to the Synthesis of Lavendamycin Analogues" TET.LETT., vol. 34, no. 18, 1993, pages 2937-2940, XP002306343 Préparation 9-->10 page 2938; figure 3</p>	1-35
X	<p>EP 0 430 434 A (ICI PLC) 5 June 1991 (1991-06-05) the whole document</p>	1-35
A	<p>MICHAEL P.DOYLE: "Alkyl Nitrite-Metal Halide Deamination Reactions.6.Direct Synthesis of Arenediazonium Tetrafluoroborate Salts from Aromatic Amines, tert-Butyl Nitrite, and Boron Trifluoride Etherate in Anhydrous Media" J.ORG.CHEM., vol. 44, no. 9, 1979, pages 1572-1574, XP002335096 the whole document</p>	1-35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR2005/000238

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0430434	A	05-06-1991	AT 111428 T 15-09-1994
		DE 69012519 D1	20-10-1994
		DE 69012519 T2	16-02-1995
		EP 0430434 A2	05-06-1991
		ES 2062404 T3	16-12-1994
		IN 176007 A1	23-12-1995
		JP 2947922 B2	13-09-1999
		JP 3176427 A	31-07-1991

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No
PCT/FR2005/000238

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 7 C07C25/13 C07C205/12 C07B39/00 C07D213/61 C07D215/18 C07D215/20 C07C49/807 C07C201/12		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 7 C07C C07B		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	TAMURA MASANORI: "Deaminative Fluorination of Anilines with Silicon Tetrafluoride: Utility of Silicon Tetrafluoride as a Fluorine Source." EUR.J.ORG.CHEM., 1997, pages 725-727, XP002306338 le document en entier	1-35
A	M.J.S. DEWAR: "Synthesis and F19 NMR Spectra of fluoroanthracenes, Fluoroacenaphthylenes..." TETRAHEDRON, vol. 26, 1970, pages 375-384, XP002306340 le document en entier	1-35
----- -/--		
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe </div>		
* Catégories spéciales de documents cités:		
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>*A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>*E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>*L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>*O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>*P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>*T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>*X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément</p> <p>*Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier</p> <p>*Z* document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div>		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée <div style="text-align: center; font-weight: bold;">7 juillet 2005</div>		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale <div style="text-align: center; font-weight: bold;">29/07/2005</div>
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5816 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé <div style="text-align: center; font-weight: bold; font-size: 1.2em;">Bedel, C</div>

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR2005/000238

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>EVAN P. KYBA: "A General Synthesis of Substituted Fluorenones and Azafluorenones" J.ORG.CHEM., vol. 53, no. 15, 1988, pages 3513-3521, XP000918574 préparation 21—>22 page 3517; figure IV page 3520, colonne de droite, alinéa 4</p>	1-35
A	<p>MARSAIS FRANCIS: "Review on the Metallation of p1-Deficient Heteroaromatic Compounds" TETRAHEDRON, vol. 39, no. 12, 1983, pages 2009-2021, XP002306342 Préparation du 2-bromo-3-fluoropyridine 4a page 2019, colonne de gauche, dernier alinéa - colonne de droite, ligne 12</p>	1-35
A	<p>MARSAIS FRANCIS: "A New Approach to the Synthesis of Lavendamycin Analogues" TET.LETT., vol. 34, no. 18, 1993, pages 2937-2940, XP002306343 Préparation 9—>10 page 2938; figure 3</p>	1-35
X	<p>EP 0 430 434 A (ICI PLC) 5 juin 1991 (1991-06-05) le document en entier</p>	1-35
A	<p>MICHAEL P.DOYLE: "Alkyl Nitrite-Metal Halide Deamination Reactions.6.Direct Synthesis of Arenediazonium Tetrafluoroborate Salts from Aromatic Amines, tert-Butyl Nitrite, and Boron Trifluoride Etherate in Anhydrous Media" J.ORG.CHEM., vol. 44, no. 9, 1979, pages 1572-1574, XP002335096 le document en entier</p>	1-35

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR2005/000238

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0430434 A	05-06-1991	AT 111428 T	15-09-1994
		DE 69012519 D1	20-10-1994
		DE 69012519 T2	16-02-1995
		EP 0430434 A2	05-06-1991
		ES 2062404 T3	16-12-1994
		IN 176007 A1	23-12-1995
		JP 2947922 B2	13-09-1999
		JP 3176427 A	31-07-1991